UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE CHIRURGICALE
Directeur: Professeur F. SAEGESSER

Etude d'un traitement médicamenteux de l'hyperplasie bénigne de la prostate: La flutamide en clinique humaine

THÈSE

préparée sous la direction du docteur W. von Niederhäusern
professeur associé

et

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

SILVIO DE ALMEIDA

Médecin diplômé de l'Université de Lausanne

Originaire de l'Angola

Lausanne
Multi-Office
1975

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs

F. SAEGESSER ET W. von NIEDERHÄUSERN

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

Etude d'un traitement médicamenteux de l'hyperplasie bénigne de la prostate : La flutamide en clinique humaine

présentée par Monsieur

SILVIO DE ALMEIDA

Médecin diplômé de l'Université de Lausanne

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Lausanne, le 27 août 1975

UNIV. LEIDEN BIBL.

Le Doyen :
Prof. G. Candardjis

A ma famille.

E D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE L'HYPERPLASIE BENIGNE DE LA PROSTATE

LA FLUTAMIDE EN CLINIQUE HUMAINE

par S. de Almeida

INTRODUCTION

Le plus souvent, le problème de l'hyperplasie de la prostate ne peut être résolu que par un traitement chirurgical. Il n'en demeure pas moins que, depuis bientôt un siècle, on a cherché à limiter ou à supprimer par une thérapeutique médicamenteuse le développement des glandes périurétrales, phénomène quasi constant qui débute dans la cinquième décade de la vie de l'homme. Un tel traitement, susceptible de réduire l'hyperplasie prostatique et ses effets subjectifs et objectifs, serait bénéfique pour une proportion non négligeable des patients, d'un âge avancé pour la plupart, qui ne peuvent être opérés,

- soit parce que leur état général contre-indique une intervention malgré les perfectionnements des techniques d'anesthésie, de chirurgie et de soins pré et post-opératoires,
- soit parce qu'ils refusent l'intervention,
- soit encore parce que les traitements anti-androgéniques disponibles ne sont pas dénués d'effets secondaires indésirables.

Comme nous le verrons plus loin, on a proposé divers traitements pour essayer de maîtriser la croissance des glandes périurétrales.

Récemment, un nouveau produit, dérivé de la toluidine-aniline, la FLUTAMIDE, a été mis au point. Il est censé avoir une action inhibitrice sur l'hyperplasie prostatique. Le présent travail rapporte les conclusions d'une expérience clinique menée pendant 2 ans.

Une quarantaine de malades ont accepté de se soumettre à un traitement d'épreuve d'une durée de douze semaines. Le test se déroulera selon la technique du double insu.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Chacun s'accorde à considérer comme acquis que l'hyperplasie de la prostate résulte de la prolifération des glandes périurétrales muqueuses et sous-muqueuses de l'urètre postérieur et du col vésical. Les glandes de la muqueuse ne possèdent pas les mêmes caractères que les glandes prostatiques vraies (4), alors que les glandes de la sous-muqueuse s'en rapprochent beaucoup, contenant en particulier des corps amylacés. Elles en sont cependant séparées par la masse musculaire de l'appareil sphinctérien lisse du col de la vessie. D'autre part, les glandes muqueuses et sous-muqueuses se drainent directement dans l'urètre prostatique, alors que les glandes prostatiques libèrent leurs sécrétions au niveau du veru montanum.

Topographiquement, on distingue 3 groupes de glandes périurétrales :

- le groupe proximal ou du trigone (lèvre postérieure du col vésical),
- le groupe médian ou des parois latérales de l'urètre prostatique,
- le groupe distal situé dans la partie antérieure de l'urètre postérieur et qui s'étend jusqu'au diaphragme uro-génital. Il semble sans signification pathologique.

Des groupes trigonal et médian naît le lobe médian de la prostate, du groupe médian naissent les lobes latéraux. Enfin, il existe, au niveau de la lèvre antérieure du col vésical, des glandes sous-muqueuses, moins nombreuses que celles de la lèvre postérieure, qui peuvent donner naissance à l'adénome ventral. C'est une rareté.

Selon HORN et ORATOR (13), il existe également un vrai adénome des glandes prostatiques périphériques. Lors d'une "prostatectomie" cette formation, intégrée à la capsule chirurgicale, reste généralement en place et, de ce fait, demeure méconnue. Enfin, les fibres du sphincter lisse ne forment pas une frontière nette entre les glandes périurétrales et les glandes prostatiques périphériques. Les unes et les autres peuvent pénétrer entre les faisceaux musculaires et y donner naissance à de petits adénomes qui seraient responsables de l'hypertonie sphinctérienne du prostatique (4).

CIECHANOWSKY, en 1896, proposait la "théorie inflammatoire" de l'hyperplasie prostatique. La stase, surinfectée, entraînerait un état inflammatoire permanent stimulant la croissance des glandes périurétrales. A la même époque, les français LAUNOIS et CUYON proposaient la "théorie artérioscléreuse". Ils avaient observé que, très souvent, les individus âgés exempts d'artériosclérose ne présentaient pas non plus d'hypertrophie prostatique. VIRCHOW voyait dans l'hyperplasie prostatique une hypertrophie compensatrice d'un organe qui devenait sénile fonctionnellement. Mais, peu à peu, et surtout dans les années 30, s'imposa l'idée d'une origine hormonale de l'hyperplasie prostatique (26, 27). Les progrès de l'hormonologie et l'expérimentation animale allaient engendrer plusieurs hypothèses.

TORNBLOM, qui a dosé les androgènes du sang d'hommes normaux, de prostatiques et de castrats par la méthode de la croissance de la crête de coq, a conclu que le taux sanguin des androgènes d'un homme normal décroît de façon modérée dès l'âge de trente ans. Mais il n'a pas été possible de démontrer la présence d'une différence significative entre le taux sanguin en androgènes d'un prostatique et d'un homme normal. Le même auteur a vérifié que, si le poids de la prostate augmente avec l'âge, le poids des vésicules séminales reste à peu près constant. Or, dans l'expérimentation, il existe un parallélisme assez constant entre le développement de l'hypertrophie prostatique et celui des vésicules séminales. L'auteur conclut que le développement de l'hyperplasie prostatique n'est pas associé à un changement marqué du contenu sanguin en androgènes (36).

Selon THEVENARD (33), la maladie prostatique commence avant la cinquantaine. Les hypertrophies de la prostate, au début, sont fréquentes bien avant, et on peut les constater au moyen de l'urétroscope. Pour le même auteur, l'évolution normale de la prostate est l'atrophie sénile. L'andropause serait une période critique durant laquelle les troubles hormonaux peuvent prendre de vitesse l'atrophie sénile qui, dans un tiers des cas, rattrape son retard dans les années suivantes (39). On peut rapprocher cette idée du fait qu'un tiers environ des malades voient leurs troubles régresser spontanément (39, 40). Ceci permet de comprendre la difficulté d'apprécier l'efficacité réelle d'un essai thérapeutique (39, 40, 28).

L'hyperplasie prostatique serait une maladie de la civilisation, à caractère racial. La maladie n'existe pas en Cochinchine, elle est rare en Chine, rarissime au Japon où, selon MATSUMOTO, sur plusieurs milliers de patients souffrant de maladies urinaires suivis par l'Université de Kyoto, se trouvent en moyenne quatre hypertrophies de la prostate par année. Selon CONGER (6), le rapport entre blancs, chinois et japonais serait de 6/3/1.

On ne peut s'empêcher de faire une analogie entre l'hyperplasie prostatique et le leiomyome utérin ou le fibroadénome mammaire, néoformations que l'on attribue à une action hormonale et qui sont histologiquement des profilérations musculo-glandulaires se développant dans des organes hormono-dépendants. CHWALLA (4) émit l'idée intéressante que les androgènes peuvent agir par deux voies sur les glandes périurétrales : le sang et l'urine. Dans l'urine de 24 heures, il y a entre 5 et 15 mg d'androgènes. L'hormone diffuserait de l'urine à travers les parois des voies urinaires, imbiberait les glandes périurétrales et provoquerait leur hyperplasie. La vraie prostate, les vésicules séminales, situées beaucoup plus en périphérie de l'urètre, échapperaient à cette imbibition et, par conséquent, ne s'hypertrophieraient pas. Un autre fait expliquerait la faible croissance des vésicules séminales : le sperme humain contient des oestrogènes et, chose curieuse, si l'on trouve des androgènes dans le testicule, on ne peut en mettre sûrement en évidence dans le sperme, même à l'aide des méthodes les plus modernes (4). Cette propriété oestrogénique du sperme explique la théorie de MOORE et GALLAGHER (21), selon laquelle il faut trois fois plus d'androgènes pour agir sur les vésicules séminales que sur la prostate. La muqueuse trigonale et cervicale est en contact avec l'urine, non seulement lors de la miction, mais aussi pendant le stade d'accumulation de l'urine dans la vessie. Comme l'hyperplasie prostatique entraîne l'apparition d'un résidu, l'imbibition androgénique devient constante et provoque une accélération du processus d'hyperplasie. L'androgène peut ainsi exercer une action directe, prolongée et constante sur les glandes périurétrales. Si l'action hormonale testiculaire ou l'action d'un autre facteur produit par les testicules semble indiscutable, il n'y a pas de preuve histochimique que la structure testiculaire du prostatique soit différente de celle de l'homme jeune. En particulier, on ne trouve aucun signe d'insuffisance gonadique. On en a pour preuve la présence d'androgène dans l'urine des vieillards.

Certains auteurs ont proposé une théorie oestrogénique.

On admet, depuis les travaux de ZONDEK, que les oestrogènes sont détruits par le foie (4). Le taux d'oestrogènes sanguins des malades dont les fonctions hépatiques sont gravement perturbées, comme au stade final de la cirrhose, doit donc être plus élevée que normal. Si la théorie de GEISSENDORFER (12) correspondait aux faits, on devrait s'attendre à un nombre élevé de prostatiques chez les cirrhotiques. Cet auteur, en effet, a cherché à prouver que ce sont les oestrogènes qui provoquent une hyperplasie de la prostate, notamment de la partie sus-montanale. Mais cette théorie a été abandonnée. On en veut pour preuve les travaux de STUMPF et WILENS (31) qui, étudiant les cas des 33 cirrhotiques et un nombre égal d'autres malades du même âge, trouvent moins de prostates hypertrophiées chez les premiers. L'âge d'apparition de la maladie est également retardé. Ces faits concordent par contre parfaitement avec le résultat du traitement de l'hypertrophie de la prostate par des hormones femelles. Il serait intéressant de connaître l'incidence des cancers de la prostate chez les cirrhotiques, qu'on peut prévoir très faible.

Enfin, MAC CULLAGH a émit l'hypothèse que les testicules sécrètent une hormone hydrosoluble, différente de la testostérone et qu'il appelle "Inhibine". Cette hormone inhiberait l'activité hypophysaire, entraînant une diminution de la sécrétion des gonadotrophines et par conséquent celle des androgènes. Avec l'âge la sécrétion d'inhibine diminuerait. Le frein hypophysaire étant moins efficace, l'hypersécrétion de gonadotrophines entraînerait un excès de sécrétion d'hormone mâle liposoluble par les testicules et le quatrième maillon de la chaîne serait l'hyperplasie prostatique. Dans les faits, cette hypothèse n'est pas vérifiée.

Prenant appui sur ces différentes théories, plusieurs traitements de l'hyperplasie prostatique ont été proposés depuis un quart de siècle, mais tous avec des résultats qui sont soit sujets à caution, soit dévalorisés par la présence d'effets secondaires indésirables et importants. Les extraits testiculaires, les hormones mâles, les extraits de prostate et de vésicules séminales, les oestrogènes ont tour à tour été essayés (8,17).
Les androgènes, et plus particulièrement le propionate de testostérone, on leur indication surtout lorsque surviennent les prémices de l'hyperplasie prostatique.

Ils procurent aux patients un sentiment de bien-être, réduisent la pollakiurie et améliorent la force du jet. L'action se fait probablement au niveau de la vascularisation des organes du petit bassin. Il y aurait peut-être une meilleure régularisation de la vascularisation de la prostate (40). Mais cette méthode a un inconvénient majeur : depuis les travaux de WALTHARD, on sait que 30% des hommes de plus de quarante ans présentent un carcinome de la prostate, latent, microscopique. Leur donner des androgènes équivaut à mettre l'huile sur le feu (40).

Grâce aux oestrogènes, et en particulier au diéthylstilboestrol, on obtient, dans plus de la moitié des cas, une diminution de la taille de la prostate et une réduction du résidu vésical. Malheureusement, les effets secondaires sont importants : gynécomastie, atrophie testiculaire, diminution de la pilosité, féminisation, diminution de la libido.

Si les oestrogènes sont administrés sous la forme de deux cures annuelles, les effets secondaires sont réversibles. Les donner sous forme d'un traitement continu provoque une castration chimique. En fait, seul un traitement continu permet d'obtenir le même résultat fonctionnel qu'une prostatectomie et il devrait être réservé aux patients dont l'état général est une contre-indication formelle à toute forme d'intervention chirurgicale. C'est une perte de temps. Au moyen de la FLUTAMIDE, on espère avoir une action inhibitrice spécifique sur l'hyperplasie prostatique, mais sans effets secondaires.

LA FLUTAMIDE

Sous le nom de Flutamide, on a isolé le 4-nitro-3-trifluorométhylisobutyranilide qui est un dérivé de la toluidine-aniline, elle-même dérivée du toluène qui est un hydrocarbure liquide de structure analogue au benzène (C7 H8). C'est une poudre jaune, légère, insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques tels que les hydrocarbures halogénés. Sa concentration peut être déterminée par des méthodes chromatographiques (9).

Structure :

Formule moléculaire : $C_{11}\ H_{11}\ F_3\ N_2\ O_3$

Ce corps est un anti-androgène non stéroïde; L'expérimentation animale a montré que son administration permettait d'obtenir une réduction significative du poids de la prostate et des vésicules séminales du chien et du rat (22, 23).

MECANISME D'ACTION DE LA FLUTAMIDE

L'action de la Flutamide serait un effet anti-androgène par inhibition de la captation des androgènes par la prostate et des vésicules séminales. On invoque aussi la possibilité d'une inhibition du métabolisme des androgènes. Chez des rats castrés recevant de la testostérone, l'administration de 15 mg/kg/j. de Flutamide pendant 3 à 7 jours a provoqué des modifications de l'absorption d'un androgène marqué. Si l'on injecte de la H3-testostérone par voie intra-péritonéale, 24 h. après la dernière dose de Flutamide, il n'y a pas de modification du taux plasmatique de testostérone 60 minutes après son administration intra-péritonéale. Il y a donc, vraisemblablement, une inhibition de la captation d'androgène ou de son métabolisme cellulaire (cellules prostatiques) due à la Flutamide (19,20,24).

Etude expérimentale chez l'animal

Plusieurs groupes d'animaux ont servi de matériel expérimental :

- le rat mâle immature

- le rat mâle immature castré
- le rat mâle adulte
- le hamster
- le rat mâle castré et parabioté à une femelle intacte.

1. Effets sur les structures sexuelles du rat mâle immature

Administrée à raison de 1-25 mg/kg/j. pendant 3 semaines, per os, la Flutamide provoque une réduction de poids de la prostate. Mais il faut des doses plus élevées (10-25) pour obtenir une réduction des vésicules séminales. Histologiquement, les cellules épithéliales de glandes périurétrales s'aplatissent et on ne voit pas de sécrétion dans leur lumière. L'absence d'effet sur d'autres structures glandulaires (hypophyse, surrénales et testis) semble refléter la spécificité d'action de la Flutamide, à une dose déterminée, pour certains tissus androgéno-dépendants (22,25).

2. Effets sur les structures sexuelles du rat mâle adulte

50 mg/kg/j. de Flutamide, per os, pendant 2 semaines entraînent une réduction du poids de la prostate et des vésicules séminales. Malgré ces doses élevées, il n'y a pas de réduction du poids de l'hypophyse ou des testicules (22,25).

3. Effets sur les structures sexuelles du rat mâle immature castré

Au bout de 7 jours, l'administration de 10 mcg sous-cutanés de propionate de testostérone provoque une hyperplasie de la prostate et des vésicules séminales. Cet effet est totalement inhibé par l'administration concomitante de Flutamide (5-25 mg/kg/j.). De cette étude, il ressort également que la Flutamide n'affecte pas le poids des surrénales et du releveur de l'anus. On retrouve cet effet inhibiteur de la Flutamide si l'on administre de l'androstènedione (50 mg/kg/j.) pendant 7 jours. C'est une nouvelle preuve de l'action anti-androgénique de la Flutamide : la déhydropiandrostérone (500 mcg/rat/j. sous-cutanés pendant 7 jours) provoque un triplement du poids de la prostate par rapport à celle du rat immature castré (témoin). 5 - 10 mg/kg/j. de Flutamide inhibe cette croissance, ainsi que celle des vésicules séminales et du muscle releveur de l'anus qui sont également hypertrophiés par la déhydropiandrostérone (22,25,38).

4. Effets sur les structures sexuelles du rat mâle hypophysectomisé

Chez cet animal, l'administration intrapéritonéale de gonadotrophine chorionique humaine (HCG 10 - 25 UI/2 fois/j. pendant 7 jours) provoque une augmentation du poids de la prostate et des vésicules séminales. L'HCG contient de la FSH et de la LH (ou ISCH), cette dernière étant porportionnellement beaucoup plus importante (41). L'ISCH provoque une augmentation de la production des androgènes par les cellules de Leydig, et secondairement une hyperplasie de la prostate et des vésicules séminales. Cette action secondaire est inhibée par la Flutamide (10 mg/kg/j.) administrée de façon concomitante avec l'injection intrapéritonéale de (HCG) (22,25).

ETUDES CHEZ LES RATES

1. Effets sur les structures sexuelles femelles en voie de développement

La Flutamide (35-50 mg/kg/j. pendant 3 semaines) per os n'affecte pas le poids corporel ni celui des ovaires, de l'utérus, de l'hypophyse et des surrénales. Ceci semble démontrer une fois encore la spécificité de la Flutamide pour les structures androgénodépendantes du mâle (22,25).

2. Effets de la Flutamide sur l'action utérotrophique des androgènes chez la rate ovariectomisée

Il est connu que les androgènes augmentent le poids de l'utérus chez des animaux adultes ovariectomisés (testostérone, androstenédione, dihydrotestostérone). Ces androgènes, administrés pendant 10 jours par voie sous-cutanée à des rates ovariectomisées provoquent une augmentation du poids de l'utérus. Histologiquement, il y a une nette augmentation de l'épaisseur de la lamina propria et du myomètre. Si l'on administre simultanément, avec chaque androgène, de la Flutamide (50 mg/kg/j.) ces modifications ne se produisent pas. Si on utilise de la déhydroépiandrostérone avec de la Flutamide, l'effet androgénique est supprimé alors que l'effet oestrogénique (épaississement de l'endomètre, sécrétion glandulaire endométriale) est conservé, ce qui démontre que la Flutamide n'a pas d'effet anti-oestrogénique. Les rates immatures

qui reçoivent de la Flutamide seulement n'ont pas d'augmentation du poids de l'utérus, alors que celles qui reçoivent conjointement de la Flutamide et un oestrogène voient leur utérus augmenter. La même expérience faite avec de la progestérone a montré l'absence d'effet lutéotrophique, si les rates ne reçoivent que de la Flutamide (22,25).

3. Effets de la Flutamide sur l'action des gonadotrophines

L'augmentation du poids des ovaires de la rate, parabiotée à un mâle castré, due à l'excès de gonadotrophines sécretées par le mâle, n'est pas affectée par l'administration de Flutamide au rat castré. La Flutamide n'a donc pas d'effet sur les gonadotrophines. Ceci est encore prouvé par l'absence de modification de la structure ou du poids des testicules du rat après l'administration de Flutymide (1-50 mg/kg/j.) pendant 3 semaines (22,25).

4. Effets sur les structures dermiques

Les androgènes provoquent une augmentation de l'activité lipogénique chez le hamster. En appliquant sur la peau une solution de Flutamide, on empêche le développement des organes graisseux du flanc (structures adipeuses et glandes sébacées typiques du hamster) chez des hamsters mâles ou femelles qui reçoivent des androgènes. Cet effet serait dû (BUDAK 1973) à une inhibition de la maturation des cellules des glandes sébacées par une action anti-androgénique de la Flutamide (1,18,22).

EFFETS SECONDAIRES DE LA FLUTAMIDE CHEZ L'ANIMAL D'EXPERIMENTATION ET CHEZ L'HOMME

1. Effets sur la libido

Une étude expérimentale chez le rat conclut à l'absence d'effet de la Flutamide sur le comportement sexuel. Recevant per os des doses de 45 mg/kg/j. en 3 doses de 15 mg pendant 3 semaines, des rats mâles n'ont pas manifesté de changement dans leur comportement sexuel habituel. L'intervalle de temps entre l'introduction du rat femelle dans la cage et la première intromission est resté identique.

Il en est de même pour le temps qui s'écoule entre l'intromission et l'éjaculation, la fréquence des montées et l'intervalle qui sépare une éjaculation de l'intromission suivante (22).

2. Effets sur la méthémoglobinémie

La Flutamide est un dérivé de l'aniline et, comme cette dernière , elle peut provoquer une augmentation de la méthémoglobinémie. Chez des chats, l'administration de 100 mg/kg/j. de Flutamide pendant 5 semaines a provoqué une augmentation de 30% du taux de méthémoglobinémie dès la fin de la première semaine. Après arrêt du traitement, la méthémoglobinémie s'est normalisée. Le même test, pratiqué sur des chiens, des cobayes et le singe rhésus conclut à un effet nul sur la méthémoglobinémie (9).

3. Effets pharmacologiques de la Flutamide sur d'autres systèmes et organes de l'homme

Nous nous référons à une étude conduite chez des volontaires détenus au County Correction Center of Essex.
Aucun changement n'a été remarqué concernant les systèmes nerveux, cardio-respiratoire, digestif et urinaire. L'analyse d'urine de routine, les paramètres sanguins et biochimiques n'ont jamais révélé de changement. Une attention spéciale a été donnée à la méthémoglobinémie. La méthémoglobine a été mesurée avant le début du traitement et à chaque contrôle (toutes les 2 semaines). Elle était toujours dans les limites de la norme. Les fonctions endocriniennes (Hypophysaire, surrénalienne, thyroïdienne) n'ont pas non plus montré de chandement mis à part une différence légèrement significative dans les rapports de la concentration plasmatique de la dihydrotestostérone/testostérone et de l'estrone/testostérone. La spermatogénèse n'a pas non plus montré de changement (9).

4. Effets sur la libido de l'homme

Chez l'homme, la "libido" est très subjective et semble plus influencée par des facteurs d'ordre psychologique que physiologique ou endocrinien.

Malgré cet inconvénient, plusieurs études ont été conduites avec la Flutamide chez des volontaires et elles ont montré que la libido n'était pas affecté par ce produit (9).

5. Toxicité

a) Etude chez l'animal :

Chez le rat, la dose létale se place entre 1665 et 3258 mg/kg. Par comparaison, la dose anti-androgénique efficace est de 5 mg/kg/j. (9).

b) Etude chez l'homme :

Chez l'homme, la dose de 300 mg/j. a été considérée comme efficace et un essai à double insu a permis d'établir la bonne tolérance et l'inocuité de ce produit. Les mêmes études ont révélé que des doses très élevées (de 225 à 750 mg 3 x par jour) pouvaient provoquer une légère diminution de l'appétit, une perte de sommeil, une sécheresse de la bouche, une transpiration excessive et des nausées chez certains volontaires. Il n'y a pas eu d'effet secondaire sérieux. En effet, tous ces symptômes sont apparus avec les premières doses et ont disparu avec les prises ultérieures (9).

NOTRE EXPERIENCE CLINIQUE

L'intérêt de posséder un produit, dont la spécificité anti-androgénique et l'absence d'effets secondaires ont été prouvés par l'étude chez l'animal, nous ont poussé à mettre ce médicament à l'épreuve en clinique humaine. Par un traitement de 12 semaines, nous avons cherché à déterminer si la Flutamide permet de réduire l'hyperplasie des glandes périurétrales et de supprimer les symptômes subjectifs ou objectifs qui en relèvent.

Matériel et méthode

Nos critères de choix des malades furent basés s r les facteurs suivants : patients présentant un prostatisme au début sur une hyperplasie des glandes périurétrales, ne désirant pas se faire opérer et ne présentant aucune complication de leur maladie.

C'est ainsi que furent exclus :

a) tous les patients chez qui un carcinome était suspecté
b) ceux qui n'étaient pas collaborants
c) tous les patients présentant une infection urinaire grave.
   Une dyscrasie sanguine, en particulier une méthémoglobine fut recherchée systématiquement; aucun de nos patients n'en présentait.
d) tous les patients soumis précédemment à un traitement oestrogénique.

Finalement, 39 patients furent retenus. Quatre d'entre eux ont refusé de poursuivre l'essai et trois autres ont été éliminés en raison de leur manque de collaboration. Les 32 patients restant se sont soumis à la totalité des tests. Nous les avons subdivisés en deux groupes de 16. L'un des groupes a reçu 3 x 1 capsule de 100 mg de Flutamide par jour, l'autre groupe a reçu 3 x 1 capsule de Placebo par jour. Pour juger de l'efficacité de la Flutamide, nous avons considéré :

a) <u>des paramètres mal mesurables</u>
   dysurie, hésitation à mettre en route la miction, miction par regorgement, sentiment de réplétion vésicale.

b) <u>des paramètres mesurables</u>
   évaluation du poids et du volume de la prostate, dont nous signalons la difficulté plus loin, débimétrie et mesure du résidu urinaire, biopsie avant et après le traitement, nycturie.

A titre d'exemple nous reproduisons ci-après un fac simile du protocole d'évolution qui a servi pour notre étude.

P R O T O C O L E

Tous ces paramètres furent recherchés et mesurés avant le commencement du traitement. Puis les mesures et les estimations furent répétées aux 2ème, 4ème, 6ème, 10ème et 12ème semaines. Ces paramètres ont été complétés par l'étude des paramètres sanguins (formule sanguine complète), biologiques (SGOT, créatinine, phosphatase alcaline, phosphatase prostatique, méthémoglobine) et urinaires (densité, glucosurie, albuminurie, leucocyturie,

érythrocyturie, bilirubinurie et pH). Ce bilan a été fait avant l'institution du traitement et répété totalement aux 2ème, 4ème, 6ème, 8ème, 10ème et 12ème semaines. D'autre part, nous avons également procédé à une ponction-aspiration de la prostate au moyen de l'aiguille de Franzen avant et après traitement chez les malades qui ont consenti à cet examen. La tension artérielle a été contrôlée en même temps que les autres paramètres. L'étude comparative des résultats obtenus chez les deux groupes de patients a été soumise à une analyse statistique par le test Student. Les résultats présentés ici ne concernent que 4 des paramètres mesurés :

1) la nycturie
2) la débimétrie
3) le résidu urinaire
4) le poids ou le volume de la prostate.

1. La nycturie

Prise isolément, la nycturie peut paraître représenter un paramètre plus ou moins objectif puisqu'elle peut être influencée par des facteurs d'ordre psychologique ou par le genre de vie du patient. Cependant, ces patients ont été répartis en 2 groupes identiques et les variations individuelles peuvent être considérées comme négligeables au cours de l'essai. Les malades ont rempli consciencieusement la carte sur laquelle ils inscrivaient leurs mictions nocturnes.
Les résultats furent les suivants :

N Y C T U R I E

(mictions interrompant le sommeil)

FLUTAMIDE	Nbre de mictions nocturnes		PLACEBO	Nbre de mictions nocturnes	
No du patient	Avant	Après	No du patient	Avant	Après
3	3	2	4	3	2
6	2	2	5	4	2
7	3	2	9	2	2
8	3	2	10	3	2
13	2	1	11	3	2
16	3	2	15	3	3
17	3	2	20	2	1
22	2	1	21	2	2
23	3	2	24	3	3
26	2	2	25	2	2
28	3	2	29	2	2
32	2	1	30	2	2
33	3	2	31	2	1
36	4	4	35	3	3
37	3	2	39	3	2
38	1	1	40	2	1
Total des mictions	42	30		41	32
Moyenne	2,6	1,9		2,5	2,0

Pour le groupe ayant reçu de la Flutamide, on note 12 améliorations sur 16 patients, soit 75%. La limite de confiance s'établit entre 48 et 93%. Pour le groupe qui a reçu le Placebo il y a eu 8 améliorations sur 16 patients, soit 50%. La limite de confiance s'établit entre 25 et 75%. On voit donc que les pourcentages d'amélioration des deux groupes (75% et 50%) se placent, dans les deux cas, dans les limites de confiance des deux groupes. La différence entre les résultats du test à la Flutamide et ceux du test au Placebo n'est juste pas significative. Il aurait fallu pour cela que le pourcentage d'améliorations obtenues avec le Placebo soit inférieur à 48%, qui représente la limite inférieure de confiance pour le groupe traité par la Flutamide.

2. La débimétrie

Pour CASTRO et GRIFFITHS, le flux urinaire est l'indice le plus objectif pour déterminer l'état fonctionnel du tractus urinaire et selon KAUFMANN le flux urinaire maximal est le critère le plus objectif pour poser l'indication d'une prostatectomie. Il y a un rapport significatif entre la moyenne du flux maximal et la résistance urétrale (DRAKE 1948, SMITH 1965, CASTRO et GRIFFITHS) (2,3,11,14,29,30).

Ces auteurs décrivent plusieurs types de courbes mictiographiques :

- dans un premier type, la diminution du flux urinaire reflète soit une diminution de la pression intra-vésicale soit une augmentation de la résistance urétrale.
- dans un second type, la diminution du flux urinaire reflète la présence d'un accroissement de la taille du lobe médian de la prostate qui agit comme une sorte de valve et interfère avec le flux urinaire (2,3,11,14,29,30).

Cette méthode a donc retenu notre attention et nous avons mesuré le flux urinaire maximal de tous nos patients, chaque deux semaines. L'examen s'est déroulé dans des conditions standards, au moyen du mictiographe à disque DISA, et en tenant compte de l'expérience de la majorité des auteurs, à savoir qu'un volume d'urine de 150 à 200 ml est nécessaire. Si l'on tient compte de ces conditions, la débimétrie est un test fiable. Nous reproduisons dans le tableau suivant les résultats obtenus chez nos deux groupes de patients :

FLUTAMIDE				PLACEBO			
No du patient	Avant cc/sec	Après cc/sec	Diff. cc/sec	No du patient	Avant cc/sec	Après cc/sec	Diff. cc/sec
3	15,0	7,5	- 7,5	4	8,0	8,8	+ 0,8
6	10,5	13,5	+ 3,0	5	5,0	2,5	- 2,5
7	9,0	10,0	+ 1,0	9	5,5	5,5	0
8	3,3	11,5	+ 8,2	10	11,3	9,5	- 1,8
13	21,0	15,0	- 6,0	11	15,0	10,0	- 5,0
16	7,0	7,5	+ 0,5	15	7,3	8,5	+ 1,2
17	8,8	7,0	- 1,8	20	10,5	16,3	+ 5,8
22	23,5	21,3	- 2,2	21	8,5	20,0	+11,5
23	5,0	6,0	+ 1,0	24	2,5	2,5	0
26	15,0	20,0	+ 5,0	25	10,0	22,5	+12,5
28	15,0	25,0	+10,0	29	12,5	12,5	0
32	17,5	21,8	+ 4,3	30	6,3	6,3	0
33	11,0	14,8	+ 3,8	31	25,0	31,0	+ 6,0
36	4,5	7,0	+ 2,5	35	12,5	11,0	- 1,5
37	7,5	10,5	+ 3,0	39 *	-	-	-
38	12,5	11,5	- 1,0	40	3,8	5,0	+ 1,2

Pour les patients ayant reçu de la Flutamide : résultat non significatif.

FLUTAMIDE :

La moyenne est de 1,49 $\pm$ 1,15 (moyenne $\pm$ erreur de la moyenne, D. L. = 15)

$t = 1,49/1,15 = 1,3$

Non significatif

PLACEBO :

La moyenne est de 1,88 $\pm$ 1.28 (moyenne $\pm$ erreur de la moyenne, D.L. = 15)

$t = 1,88/1,28 = 1,47$

Non significatif

3. Le résidu urinaire

La mesure u résidu urinaire est un troisième critère permettant de suspecter la présence d'un obstacle à une miction normale. Une amélioration du flux urinaire associé à une diminution nette du résidu post-mictionnel serait sans doute la meilleure preuve de l'efficacité du traitement. Pour notre étude, nous avons évalué le résidu par sondage. Le tableau suivant reproduit les résultats :

FLUTAMIDE				PLACEBO			
No du patient	Avant	Après	Diff.	No du patient	Avant	Après	Diff.
	cc	cc	cc		cc	cc	cc
3	70	80	- 10	4	125	53	+ 72
6	15	13	+ 2	5	8	20	- 12
7	15	45	- 30	9	-	-	-
8	83	60	+ 23	10	20	43	- 23
13	130	75	+ 55	11	60	15	+ 45
16	110	70	+ 40	15	85	75	+ 10
17	73	45	+ 28	20	23	8	+ 15
22	35	10	+ 20	21	70	100	- 30
23	55	118	- 63	24	500	500	0
26	15	63	- 48	25	0	25	- 25
28	0	38	- 38	29	20	20	0
32	0	0	0	30	145	145	0
33	80	115	- 35	31	40	50	- 10
36	110	70	+ 40	35	15	50	- 35
37	120	90	+ 30	39	5	35	- 30
38	35	60	- 25	40	100	95	+ 5

(+ amélioration)

FLUTAMIDE

La moyenne est de 0,687 $\pm$ 8,98 (moyenne $\pm$ erreur de la moyenne, D.L. = 15)
t = 0,687 / 8,98 = 0,7
Non significatif

PLACEBO

La moyenne est de 1,2 $\pm$ 7,55
t = 1,2 / 7,55 = 0,1
Non significatif

4. Le poids et le volume de la prostate

Grosse prostate ne signifie pas prostatisme. C'est un fait que chaque urologue connaît. Le toucher rectal, s'il ne donne pas une notion mesurable, contribue néanmoins à se faire une idée du volume de l'hyperplasie prostatique. Cependant il ne permet pas de faire la part entre l'épaisseur de la capsule prostatique et le tissu hyperplasié qu'elle contient, ni d'apprécier le lobe médian. de nombreux auteurs se sont attachés à mettre au point une méthode qui permette de préciser le poids ou le volume de la prostate. Citons :

1. les estimations fondées sur le cystogramme, l'urétro-cystogramme ou le pneumocystogramme dont VERMOOTEN a montré les écueils et les erreurs d'interprétation (36).

2. la correction, par un facteur empirique, de la distance veru-montanum - sommet de la protrusion prostatique intra-vésicale sur le cystogramme (THUMANN et ZELENSKY) (34, 35, 42).

3. l'ultrasonotonographie (37)

4. l'échographie (15)

5. les méthodes audacieuses, à notre avis dangereuses, pénibles et coûteuses (32)
   a) l'angiographie ou la phlébographie pelviennes qui injectent les plexus péri-prostatiques

b) l'injection intra-prostatique de produit de contraste par voie transrectale.

Dans notre pratique et pour l'indication opératoire, la conjugaison de l'examen clinique (toucher rectal) et endoscopique (distance lèvre postérieure du col vésical-veru-montanum), nous permet de donner une estimation du poids et du volume de la prostate. La pesée de l'adénome énucléé vérifie, dans la grande majorité des cas, cette estimation.
Cependant cette méthode reste empirique et pour les besoins de la statistique nous n'avons utilisé que l'élément mesurable : la distance col vésical - veru montanum que l'on détermine lors de l'examen endoscopique.

Le tableau suivant reproduit les résultats :

Poids ou volume de la prostate (distance col-veru-montanum mesurée en cm)

FLUTAMIDE				PLACEBO			
No du patient	Avant	Après	Diff.	No du patient	Avant	Après	Diff.
3	2,0cm	1,5cm	0,5cm	4	4,5cm	3,0cm	1,5cm
6	4,0	2,0	2,0	5	4,5	3,5	0,5
7	3,0	1,5	1,5	9	3,0	3,0	0
8	5,0	4,0	1	10	3,0	2,5	0,5
13	3,0	2,5	0,5	11	3,0	3,0	0
16	2,5	2,0	0,5	15	3,0	3,0	0
17	2,5	2,0	0,5	20	2,0	2,0	0
22	2,0	2,0	0	21	3,5	3,0	0,5
23	5,0	4,0	1,0	24	3,5	4,0	-0,5
26	4,0	2,5	1,5	25	1,0	0,5	0,5
28	2,0	2,0	0	29	2,0	1,5	0,5
32	1,0	1,0	0	30	4,5	4,5	0
33	2,0	1,5	0,5	31	2,0	2,0	0
36	2,5	2,0	0,5	35	1,5	2,5	-1.0
37	3,0	3,0	0	39	1,5	2,0	-0,5
38	2,5	2,5	0	40	2,0	3,0	-0,5

La moyenne est $0,625 \pm 0,154$ (moyenne $\pm$ erreur de la moyenne, D.L. = 15)

$$t = \frac{0,625}{0,154} = 4,06$$

Résultat significatif

Patients ayant reçu du Placebo : Résultat non significatif

La moyenne est de $0,093 \pm 0,16$

$T = 0,56$

Non significatif

RESUME

Après avoir fait la revue des différentes hypothèses émises pour expliquer l'hyperplasie de la prostate et présenté l'expérimentation animale d'un nouveau produit, nous rapportons les résultats de l'introduction en clinique humaine d'un anti-androgène non stéroïde.

Trente-deux patients, se plaignant d'un prostatisme modéré sur hyperplasie de la prostate, furent soumis, pendant 12 semaines, à un test à double insu. Seize patients ont reçu la substance active et les seize autres un Placebo. Les résultats, analysés statistiquement, se sont révélés uniformes pour tous les paramètres choisis, à l'exception du paramètre concernant le poids ou le volume de la prostate. Nous avons pu montrer qu'il existe une réduction, statistiquement significative, de la taille de la prostate, chez les patients qui ont reçu la substance active.

Une amélioration de la débimétrie, combinée à une diminution du résidu urinaire, serait la meilleure preuve de l'efficacité du médicament, chez le prostatique. Ceci n'a pas pu être démontré.

***

PATIENT NAME	PATIENT NO.		
X	33		

AGE	WEIGHT		PROTOCOL NO.	PATIENT NO.
50	75 KG	X [X] Out Patient [ ] Hospitalized	172-207A	

PHYSICAL AND MEDICAL HISTORY PARTICULARLY RELATED TO URINARY TRACT

Prostatisme carcatérisé par une diminution du jet urinaire, par des pollakiuries toutes les heures, nycturie 2 - 3 x et par des mictions impérieuses. Libido arrêté depuis 1 année.

ASSOCIATED DIAGNOSIS
[X] NONE PRESENT [ ] PRESENT (SPECIFY)

RESULTS OF CYSTOSCOPY

DATE	
11.1.74	AT INITIAL EXAMINATION capacité vésicale de 600 ml. Milieu propre. Vessie légèrement trabécul col-veru : 2 cm AMOUNT OF RESIDUAL URINE IN BLADDER résidu : 150 ml
DATE 5.4.74	AT THE END OF 12 WEEKS capacité vésicale de 500 ml. Vessie trabéculaire col. veru : 1,5 à 2 cm AMOUNT OF RESIDUAL URINE IN BLADDER résidu : 100 ml

BIOPSY OF THE PROSTATE

AT THE INITIAL EXAMINATION
[X] NORMAL [ ] ABNORMAL [ ] NOT DONE (SPECIFY REASON) 14.1.74 et 11.3.74
Plusieurs amas de cellules tumorales prostatiques sans atypies

AT THE END OF 12 WEEKS, INDICATE ANY HISTOLOGIC CHANGES COMPARED TO INITIAL BIOPSY
8.4.74 Pas de cellules tumorales appréciables.

PRIOR AND CONCOMITANT MEDICATION ADMINISTERED DURING TRIAL

CHECK WHETHER PRIOR	CHECK WHETHER CONCOM	DRUG NAME	DOSE	DATE LAST GIVEN	RESPONSE GOOD	RESPONSE MOD.	RESPONSE POOR	ADVERSE REACTIONS NO	ADVERSE REACTIONS YES	SPECIFY
[ ]	[ ]				[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
[ ]	[ ]				[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
[ ]	[ ]				[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
[ ]	[ ]				[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	

COMMENTS

CLINICAL EVALUATION OF THE PROSTATE AND SEVERITY OF SYMPTOMS

	INITIAL EVALUATION DATE 11.1.74					AFTER 2 WEEKS DATE: 25.1.74					AFTER 4 WEEKS DATE: 8.2.74					AFTER 6 WEEKS DATE: 22.2.74					AFTER 8 WEEKS DATE 8.3.74				
	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE
Urinary Retention	X					XX					X					X					X				
Urinary Hesitancy			X					X				X					X					X			
Noctoria			X				X					X					X				X				
Decreased Urinary Force of Flow			X				X					X					X					X			
Other (Specify):																									
Examination of Prostate	Wt. (gms) II X SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED					Wt. (gms) II X SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED					Wt. (gms) II X SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED					Wt. (gms) II X SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED					Wt. (gms) II X SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED				
Blood Pressure	138/85 mm Hg					140/80 mm Hg					140/90 mm Hg					130/90 mm Hg					140/90 mm Hg				
Residual Urine	150 ml					10 ml					150 ml					80 ml					170 ml				
Urine Flow Rate	10 ml/sec					12 ml/sec					12 ml/sec					15 ml/sec					12,5 ml/sec				
Effect on Libido	DECREASED Other: arrêté NO CHANGE INCREASED					DECREASED Other: X NO CHANGE INCREASED					DECREASED Other: X NO CHANGE INCREASED					DECREASED Other: X NO CHANGE INCREASED					DECREASED Other X NO CHANGE INCREASED				
Patient Took Medication as Directed	YES NO					X YES NO					X YES NO					X YES NO					X YES NO				
Number of Capsules Returned Properly						0					0					0					0				

CLINICAL EVALUATION OF THE PROSTATE AND SEVERITY OF SYMPTOMS

	AFTER 10 WEEKS DATE: 22.3.74					AFTER 12 WEEKS DATE: 5.4.74					AFTER WEEKS DATE:					AFTER WEEKS DATE:					AFTER WEEKS DATE				
	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE	NONE	MINIMAL	MILD	MODERATE	SEVERE
Urinary Retention	X					X																			
Urinary Hesitancy		X					X																		
Nocturia		X				X																			
Decreased Urinary Force of Flow		X						X																	
Other (Specify):																									

Examination of Prostate	Wt. (gms) II X SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED	Wt. (gms) II X SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED	Wt. (gms) _____ SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED	Wt. (gms) _____ SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED	Wt. (gms) _____ SLIGHTLY ENLARGED MODERATELY ENLARGED GREATLY ENLARGED
Blood Pressure	130/90 mm Hg	125/85 mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg
Residual Urine	120 ml	110 ml			
Urine Flow Rate	17,5 ml/sec	12 ml/sec			
Effect on Libido	DECREASED Other X NO CHANGE INCREASED	DECREASED Other: X NO CHANGE INCREASED	DECREASED Other NO CHANGE INCREASED	DECREASED Other: NO CHANGE INCREASED	DECREASED Other: NO CHANGE INCREASED
Patient Took Medication as Directed	X YES NO	X YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
Number of Capsules Returned Biweekly	0	0			

LABORATORY DATA

PATIENT NAME X

PATIENT NO 33

INVESTIGATOR'S SIGNATURE

	PRE-TREATMENT DATE 11.1.74	CHECK IF ABNORMAL	AFTER 2 WEEKS DATE 25.1.74	CHECK IF ABNORMAL	AFTER 4 WEEKS DATE 8.2.74	CHECK IF ABNORMAL	AFTER 8 WEEKS DATE 8.3.74	CHECK IF ABNORMAL	AFTER 12 WEEKS DATE 5.4.74	CHECK IF ABNORMAL
HEMATOLOGY										
HEMOGLOBIN MG %	13.7		14.3		14.3		13.7		14.3	
HEMATOCRIT %										
R.B.C. $\times 10^3$	4'700'000		4'500'000		4'420'000		4'380'000		4'800'000	
W B C $\times 10^3$	6'000		5'500		6'500		4'800		4'850	
POLYMORPHONUCLEOCYTES %	49		50		61		42		47	
LYMPHOCYTES %	46		36		30		44		50	
MONOCYTES %	5		6		7		12		3	
EOSINOPHILS %	--		--		--		1		2	
BASOPHILS %	--		--		--		1		1	
PLATELETS	288'000		251'000		245'000		213'000		259'000	
OTHER										
BLOOD CHEMISTRY										
SGOT AND/OR SGPT	11		11		11		10		9	
BUN AND/OR CREATININE	1,0		0,9		1,0		0,9		1,0	
ACID PHOSPHATASE	0,5		0,5		0,5		0,4		0,5	
SERUM ALKALINE PHOSPHATASE	21		23		24		25		24	
URINALYSIS										
SPECIFIC GRAVITY	1005		1015		1016		1016		1008	
GLUCOSE	ø		ø		ø		ø		ø	
ALBUMIN	ø		ø		ø		ø		ø	
MICROSCOPIC EXAM										
CASTS										
W B C	0 - ø		0 - 2		ø		ø		0 - 1	
R B C	ø		rares		ø		ø		--	
BILIRUBIN	--		--		--		--		--	
OTHER	acide		acide		acide		acide		acide	

• METHEMOGLOBIN

AT START	AT 2 WEEKS	AT 4 WEEKS	AT 6 WEEKS	AT 8 WEEKS	AT 10 WEEKS	AT 12 WEEKS
< 1 %	< 1 %	< 1%	< 1 %	< 1 %	1,1 %	1,1 %

E.B.A.7

SIDE EFFECTS

• IF YES, SPECIFY TYPE, DEGREE OF SEVERITY, ONSET AND DURATION OF EFFECT BELOW:

DATE	TYPE	CONSIDERED DUE TO TEST DRUG		DEGREE OF SEVERITY			ONSET OF EFFECT		DURATION OF EFFECT	
		NO	YES	SLIGHT	MOD.	SEVERE	DATE	HR OF DAY	HOURS	DAYS
	AUCUN									

COMMENTS

PROTOCOLE D'EVOLUTION

Nom et prénom		No.	Semaine No. 1+2 / 3+4 / 5+6 / 7+8 / 9+10 / 11+12	
X		33		
Date	Combien de fois avez-vous uriné durant la nuit passée?	Eprouvez-vous de la difficulté à commencer à uriner?	Comment jugez-vous votre jet d'urine?	Ressentez-vous des sensations douloureuses ou anormales en urinant?
22.3.74				
1er jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
2ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
3ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
4ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
5ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
6ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
7ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
8ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
9ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
10ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
11ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
12ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
13ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui
14ème jour		☒ non ☐ oui	☐ très faible ☒ faible ☐ normal	☐ non ☒ oui

BIBLIOGRAPHIE

1. Budakm., Casmer C., Perlman PL. Ultrastructure of the hamster flank organ sebaceous glands after treatment with the anti-androgen sch 12521 Abs. Fed. Proc. 32 : 297 (1973)

2. Castro J.E. and Griffiths H.J.L. Urinary dynamics in benign prostatic hypertrophy. J. Urol 107 : 289 (1972)

3. Castro J.E., Griffiths, H.J.L. and Shachman R. Significance of signs and symptoms in benign prostatic hypertrophy. Brit. Med. J. 2 : 598, (1968)

4. Chwalla R. Urologische Endocrinologie. Ed. Springer p. 392-418 (1951)

5. Chwalla R. Contribution to the problem of hormones and tumour grouth and development of prostatic hypertrophy. Wiener Med. Wchnschr. 99 : 563-566, 589-597 (1949)

6. Conger K.B. Racial incidence of prostatism in Hawai. J. Urol. 58 : 444 447 (1947)

7. Mc Cullagh D. Roy. The Dual Endocrine activity of the testis Science. 76 : 19-20 (1932)

8. Mc Cullagh D. Roy and Walsh E. L. Experimental Hypertrophy and Atrophy of the prostate gland. Endocrinology 19 : 266-279 (1935)

9. Documents on File Schering Corporation U.S.A.

11. Drake W.M. J. Urol. 59 : 650 (1948)

12. Geissendorfer R. Prostata Joh. Ambrosius Barth, Leipzig 1940.

13. Horn et Orator. Cité dans Urologische Endocrinologie. Ed. Springer p. 392-418 (1951)

14. Kaufmann J.J. J. Urol. 78 : 97 (1957)

15. King W.W., Wilkiemeyer M., Boyce W.H. Mc Kinney W.M. Current status of prostatic echography. JAMA, 226 : 444 (1973)

16. Koziol P. Monaham M., Vancleaves S. et coll. The effects of a non steroid anti-androgen (sch 13521) on sebaceous gland activity. Abs Fed. Proc. 32 : 298 (1973)

17. Lower W.E., Engel W.J. and Mc Cullagh D.R. A summary of the experimental research on the control of benign prostatic hypertrophy and a preliminary clinical report. J. Urol. 34, 670-672 (1935)

18. Lutsky B., Florance K. Studies concerning the effects of sch. 13521 on lipogenic activity and androgen metabolism of sebaceous glands. Abs. Fed. Proc. 32 :759 (1973)

19. Mainwaring W.I.P., Mangan F.R., Feherty P.A., Freifeld. An investigation into the anti-androgenic properties od a non steroidal Compound sch.13521 Molec. Cell. Endocrin., 1 : 113 (1974)

20. Mainwaring W.I.P., Feherty P.M. An explanation of the anti androgenic properties of the non steroidal Compound, sch 13521. Proc. Soc. Endocrin. 61 : 53 (1974)

21. Moore C.R., Gallagher T.F. Threshold relation ship of testis hormone indicators in mamals. J. Pharm. and exper. ther. 40 : 341 (1930)

22. Neri R., Florance K. & col. A biological profile of a non steroidal antiandrogen, Sch. 13521. Endocrinology 91 : 427-437 (1972)

23. Neri R., Monaham M. Effects of non-steroidal anti-androgen Sch. 13-521 ou Testosterone disposition in rats Abs. Fed. Proc. 32 : 759 (1973)

24. Peets E.A., Henson M.F., Neri R. & col. Effects of a non steroidal antiandrogen on testosterone disposition in rats. Abs. Fed. Proc. 32759 32 : 759 (1973)

25. PEETS E., Henson F. Neri R. & col. Effects of a non steroidal anti-androgen Sch. 13521 on testosterone disposition in rats. Abs. Fed. Proc. 32 : 759 (1973)

26. Pollak. Cité dans Urologische Endocrinologie Ed. Springer p.392-418 (1951)

27. Reischauer F. Cité dans Urologische Endocrinologie Ed. Springer P. 392-418 (1951).

28. Ruscoe Clarke. The prostate and the endocrines. British J. of Urology Vol IX : 254-271 (1937)

29. Smith J.C. Lancet 1 : 90 (1966)

30. Smith & Col. British J. of Urology 38 : 542 (1966)

31. Stumpf & Wilens. Inhibitory of portal cirrhosis of liver. Arch. Int. med. 91 : 304-309 (1948)

32. Sugira H., Hasegwa S. Transrectal prostatography, its use in prostatic hypertrophy. Am. J. Roentgen 107 : 796-802 (1969)

33. Thevenard P. Etude clinique et endoscopique de l'hypertrophie prostatique. J. Urol (Paris) 57 : 335-361 (1951)

34. Thuman R.C. Jr & Randall D. Am. J. Roentgen 64 : 640 (1950)

35. Thuman R.C. Jr. Estimation of weight of the hyperplasic prostate from the cysto-urethrogram. Am. J. Roentgen 65 : 593 (1951)

36. Vermooten V. & Schweinsberg M. Radiographic estimation of the size of the prostate. Radiology 82 : 1010-1015 (1964)

37. Watanabe H., Kaiho H., Tanaka M. and Terasawa Y. Diagnostic application of Ultrasonotomography to the prostate. Inv. Urol. 8 : 548-558 (1970)

38. Wells L.J. % Col. Genital abnormalities in castrated fetal rats and their prevention by means of testosterone propionate. Ant. Rec. 118 : 109-133 (1954)

39. Wildbolz E. Die physiopathologie und nictoperative Behandlung der prostata Hypertrophie. Med. et Hyg. 357 : (1957)

40. Wildbolz E. Die Hormonale Behandlung der benignen Prostata Hypertrophie. Helv. Chir. Acta 15 : 251-262.(1948)

41. Williams R.H. Endocrinology. Ed. W.B. Saunders 405-415 (1968)

42. Zeleesky M.Precision of anatomic mensuration roetgenograms : a cysto-uretrographic study. Am. J. Roentgen 104: 372-374 (1968)

***